FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 562

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LÊ HUNG

Né le 17 Septembre 1933, à THAI-BINH (Nord-Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES AUTO-ANTICORPS DANS LES AFFECTIONS DE LA THYROIDE

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0056

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LÊ HUNG

Né le 17 Septembre 1933 à THAI-BINH (Nord Vietnam)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AUTO-ANTICORPS DANS LES AFFECTIONS DE LA THYROIDE

-:-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
Cliniques médicales (Cochin	BROUET (G)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SEZE (S.de)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS(Mlle P) pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L)pr.s.ch.
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

MM.

Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECLAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

En témoignage de reconnaissance et d'affection.

A mes Frères et Soeurs,

A mon Beau-Frère,

A tous les Miens,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de
cette thèse.

En hommage de respectueu-
se reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AUTO-ANTICORPS

DANS

LES AFFECTIONS DE LA THYROIDE

-:-:-

- I -

AVANT-PROPOS

-:-

Au XXXème Congrès Français de Médecine (Alger 1955) M. le Professeur LEMAIRE et J. DEBRAY définissaient les auto-anticorps en pathologie générale et les maladies par auto-agression. Ces dernières forment un groupe très disparate, dont l'élément commun est cependant solide :

C'est le mécanisme pathogénique, d'ordre immunologique, et qui consiste dans l'aptitude à former des anticorps à partir d'auto-antigènes. Pourtant, ces maladies relèvent d'étiologies fort diverses, et certaines apparaissent comme des affections métaboliques, d'autres comme des affections de système, par exemple hématologique.

Les développements auxquels cette conception a donné lieu sont certes difficiles à établir dans les affections hépatiques, rénales, nerveuses, dans les maladies du collagène, dans les affections cutanées, ou sympathiques. Dans le domaine de la pathologie endocrinienne en général, thyroïdienne en particulier, ce n'est que très récemment que cette notion d'auto-anticorps a été appliquée à la clinique humaine, après avoir été largement étudiée sur le plan expérimental.

Il est certain qu'aucune frontière, aucune

limite ne peuvent être dressés en matière de maladies par auto-anticorps. Car des auto-antigènes peuvent se former dans tout organisme chaque fois que certaines des substances entrant dans la composition normale des cellules sont altérées par un processus qui peut aussi bien être infectieux ou viral, que tumoral. Les auto-antigènes donnent lieu à la formation d'auto-anticorps spécifiques, qui donnent lieu à leur tour à une attaque des tissus correspondants, ce qui prolonge l'évolution de la maladie.

Les conditions rendant possible l'élaboration d'auto-antigènes sont nombreuses. Pourtant, les maladies par auto-agression restent rares, sans doute parce qu'il faut, pour qu'elles se produisent, que l'organisme soit capable d'élaborer de grandes quantités d'anticorps, ce qui n'est pas habituel. D'un individu à l'autre, on va trouver de très grandes différences dans le mode de réponse aux agressions antigéniques. Et si le domaine de l'allergie a été très exploré, celui des maladies auto-entretenues, qui lui ressemble pourtant sur bien des points, est plus mal connu. Pourtant, déjà N. FIESSINGER avait formulé la théorie de l'auto-agression en pathologie hépatique : certaines cirrhoses naissent, évoluent puis s'aggravent alors que la cause déclanchante a pu disparaître ; dans les hépatites infectieuses également on a détecté des anticorps ; en pathologie rénale également des anticorps ont été trouvés dans le sérum de malades atteints de néphrose lipoïdique, de glomérulonéphrite ; expérimentalement, on a pu reproduire ces lésions rénales par injection d'antigènes de rein. Les facteurs antigéniques ont été objectivés en pathologie nerveuse dans les maladies du collagène, ils sont moins précisés.

En endocrinologie enfin, la notion des anti-hormones a été mise en avant.

G. VOISIN (1955) a contribué à la connaissance des auto-anticorps cyto-toxiques : il est possible de créer des lésions par action d'auto-anticorps au niveau du rein, du coeur du tissu conjonctif, du système nerveux, du cristallin, et avec les travaux de VOISIN, au niveau du cerveau, de la peau, du rein, du testicule. La théorie de l'autosensibilisation soulève encore bien des objections, pose bien des problèmes. Grâce aux perfectionnements des techniques de laboratoire, et en particulier des méthodes d'électrophorèse, des auto-anticorps antithyroïdiens ont pu à leur tour être mis en évidence, et étudiés dans leur retentissement pathologique en clinique humaine.

HENNINOT et GATTCHOU, tout dernièrement, ont présenté deux types de préparation électrophorétique. Ils ont ainsi pu mettre en évidence, par la technique d'Ouchterlony, une réaction antigène-anticorps entre la thyroglobuline extraite d'une thyroïde humaine, et de sérum de malade atteint de maladie de Hashimoto ; et aussi par l'immuno-électrophorèse, la même réaction pratiquée sur une plaque immuno-électrophorétique, montrant que l'anticorps se situe au niveau des gamma-globulines.

°
° °

Pendant longtemps, seules les protéines etrangères à l'organisme étaient considérées comme agissant comme de véritables antigènes. C'est ainsi que le sérum de cheval s'est montré un antigène puissant lorsqu'il est injecté à l'homme, mais s'il est injecté au cheval il ne provoque pas la formation d'anticorps.

Inversement, le sérum humain injecté au Cheval provoque l'apparition d'anticorps vis-à-vis du sérum humain, mais n'agit pas en antigène s'il est injecté à l'homme. Telle est la base de l'utilité thérapeutique du plasma et des albumines humaines.

La découverte par LANDSTEINER des groupes sanguins humains a en même temps montré que les agglutinines présentes dans les sérums humains peuvent agir contre les facteurs des groupes sanguins à l'intérieur du groupe humain, mais non à l'intérieur du même individu.

Ce sont ces anticorps qui ont été appelés iso-anticorps : ERLICH qui a réussi à provoquer la formation d'iso-anticorps chez la Chèvre en lui injectant des hématies d'autres Chèvres, a interprété l'incapacité de produire des anticorps vis-à-vis des constituants de son propre organisme comme une loi biologique fondée sur "l'horreur d'une auto-intoxication".

C'est d'abord en hématologie que le rôle d'une auto-immunisation a été suspectée, puis établi par exemple par le test de Coombs positif dans l'anémie hémolytique acquise.

C'est en 1927 qu'une protéine organo-spécifique dérivant de l'organe pour lequel est toxique, a été décrite par HEKTOEN, FOX et SCHULHOF : c'était la thyréoglobuline.

Plus récemment, des extraits thyroïdiens même crus ont montré qu'ils étaient capables de produire des antisérums spécifiques pour l'extrait thyroïdien, probablement du fait de leur haute teneur en thyréoglobuline (WITEBSKY et ROSE).

Des travaux de ces auteurs WITEBSKY et ROSE,

en collaboration avec S. SHULMAN, ont été consacrés à partir de 1955 à l'organospécificité des extraits thyroïdiens ; la même année, G. VOISIN montrait que les auto-anticorps pouvaient être cyto-toxiques, anti-thyroïdiens.

Grâce aux études électrophorétiques, le sérum des sujets atteints d'affections thyroïdiennes put être étudié, et les albumines porteuses d'anticorps, identifiées.

G.N. STEMMERMANN, en 1956, montre qu'en cas de thyroïdite subaiguë, type lymphoïde Hashimoto, des modifications des protéines sériques se produisent ; expérimentalement, ROSE put montrer en 1956 que des altérations de la thyroïde étaient possibles après immunisation active par extraits thyroïdiens de la même espèce animale (Lapin), des anticorps antithyroïdiens spécifiques se produisant.

ROITT, DONIACH, CAMPBELL et HUDSON, toujours en 1956, ont découvert des anticorps dirigés contre les extraits thyroïdiens humains dans le sérum des malades atteints de thyroïdite subaiguë. Deux tests immunologiques ont été utilisés par les auteurs britanniques :

- l'un consiste en une réaction d'agglutination d'hématies soumises à l'action de l'acide tannique puis enrobées de thyréo-globuline humaine ; il est très vraisemblable que les anticorps intervenant dans cette réaction ont pour antigène la thyréoglobuline elle-même ;

- l'autre test immunologique est une réaction de fixation du complément du sérum des sujets atteints de thyroïdite subaiguë, en présence d'extraits de glande thyroïde. L'antigène qui intervient dans cette réaction découverte en 1957 par TROTTER est différent de la thyroglo-

buline.

ROITT et DONIACH en effet, ont montré que cet antigène était intra-cellulaire. Par centrifugation différentielle, ils ont pu le situer dans la fraction correspondant au microsome. La nature chimique de cet antigène intra-cellulaire, ses éventuels rapports avec la thyroglobuline, sont encore à préciser. Mais les tests immunologiques ont pu être appliqués à la pathologie thyroïdienne humaine et ont ainsi apporté des éléments intéressants sur lesquels nous aurons à revenir.

OWEN et MACCOHANEY avaient eux aussi dès 1956 décrit une protéine sérique iodée "inhabituelle" présente dans le sérum des malades atteints de thyroïdite subaiguë .

WITEBSKY, ROSE et leurs collaborateurs arrivent en 1957 à considérer que dans la thyroïdite chronique, se jouent des phénomènes d'auto-immunisation.

PAINE et TERPLAN, en 1957, toujours, étudient sur le plan clinique les rapports entre thyroïdite chronique non infectieuse et auto-immunisation, question à laquelle sont consacrés en 1958 trois articles de la Lancet : l'Editorial, les études sérologiques de ROITT et DONIACH sur la thyroïdite humaine par auto-immunisation, les travaux de OWEN et SMART sur les anticorps thyroïdiens dans le myxoedème.

Aussi en 1959, J. CAMBIER fait-il une mise au point de l'étude des auto-anticorps en pathologie thyroïdienne.

HENNINOT, GATTCHOU et GROUTIER, en 1960, mettent en évidence, par électrophorèse en

gélose, des auto-anticorps antithyroïdiens, obtenus chez des sujets atteints de thyroïdite.

De 1961, enfin, date le travail de R. PARKER et W. BEIERWALTES sur les anticorps thyroïdiens chez la femme enceinte , leur passage chez le nouveau-né, avec possibilité d'entraîner chez celui-ci un état de crétinisme congénital.

°°°

On voit que la question est d'actualité, puisqu'elle commence seulement à attirer l'attention, et à passer, du laboratoire expérimental, à la clinique humaine, cela grâce à la mise au point de technique de séparation des protéines sériques.

Aussi, pouvons-nous aujourd'hui aborder cette étude dans laquelle nous envisagerons :

- les aspects expérimentaux des auto-anticorps anti-thyroïdiens ;

- les aspects cliniques de ce mécanisme ;

- pour terminer par une discussion pathogénique dans laquelle seront précisés les éléments positifs acquis et posées les questions encore non résolues.

-:-

- II -

ETUDE EXPERIMENTALE

-:-:-

Les recherches de WITEBSKY et ROSE, entre 1955 et 1957, ont porté sur la provocation et la détermination des auto-anticorps circulant chez le Lapin à la suite de l'injection d'extraits salins de thyroïde de cet animal.

L'immunisation a été réalisée par l'injection de 0,05 ml d'une émulsion contenant des parties égales :

- d'extrait thyroïdien,
- d'adjuvants de Freund (mélange d'huile minérale et d'arlacel qui est un mono-oléate mannidique, avec du mucobacterium butyrique tué);

l'injection est faite dans chacune des pattes antérieures du Lapin ; dans quelques cas, on a pratiqué une seconde, voire une troisième injection intradermique de 0,1 ml d'émulsion d'antigène par voie intra-dermique, sur le dos de l'animal.

Des Chiens, des Cobayes ont été traités de la même façon, en utilisant des extraits thyroïdiens conservés provenant des espèces animales correspondantes.

Pour la mise en évidence des anticorps circulant , trois procédés sérologiques principaux ont été utilisés par WITEBSKY et ROSE :

- la précipitation,
- la fixation du complément,
- l'hémagglutination des hématies tannées.

Le test de précipitation a été fait en mélangeant du sérum non dilué de Lapin, avec des dilutions en série d'extrait thyroïdien; il a donné des réponses positives dans quelques cas, mais s'est montré la technique la moins sensible.

De plus, des précipitations non spécifiques ont été parfois observées, par exemple lorsque des mélanges d'extrait thyroïdien et de sérum normal de Lapin étaient laissés longtemps, une nuit entière à 4° centigrades en particulier.

Le test de fixation du complément a donné de meilleurs résultats ; sur 50 Lapins étudiés, 19, soit 38 pour cent ont été positifs.

La spécificité tissulaire des anticorps fixant le complément a été étudiée par des tests utilisant le sérum normal de Lapin et des extraits salins des organes suivants de Lapin : foie, rate, pancréas, coeur, poumon, rein, surrénale.

Dans aucun cas, la réaction n'a été nettement positive, à l'inverse de ce qui s'est produit avec l'extrait thyroïdien qui a fixé le complément, même à hautes dilutions.

Enfin, le test d'hémagglutination des hématies tannées (BOYDEN) a été utilisé, il est basé sur le principe d'une modification de la surface des hématies par l'acide tannique dilué de sorte qu'elles absorbent les protéines. Les cellules tannées sont alors agglutinées de façon spécifique par les anticorps dirigés contre les protéines utilisées pour enrober les hématies.

Sur 35 sérums de Lapin injectés avec un extrait thyroïdien de Lapin et examinés par cette technique, 32, soit 91 pour cent, ont révélé la présence d'anticorps thyroïdiens présentant parfois des taux 10 à 100 fois plus élevés que ceux obtenus avec la fixation du complément.

Pour mieux étudier l'organospécificité des antisérums obtenus par l'injection au Lapin, d'extrait de thyroïde de Lapin, ces antisérums de Lapin ont été testés avec des extraits de thyroïde préparés à partir d'une vingtaine de Lapins. Tous les extraits thyroïdiens examinés pour la fixation du complément ou pour l'hémagglutination, ont réagi essentiellement de la même façon.

Dans certains cas, la glande thyroïde a été prélevée des Lapins avant de commencer l'immunisation par l'extrait thyroïdien conservé en pool.

Les anti-sérums ainsi provoqués, examinés sérologiquement, ont donné des réactions aussi fortes avec les extraits de thyroïde de l'animal formant les anticorps lui-même.

L'antigénicité des extraits de la thyroïde pour le même Lapin a été également étudiée en soumettant des Lapins à une thyroïdectomie totale et en leur injectant un extrait de leur propre thyroïde.

Sur 15 Lapins ainsi traités, 4 ont donné un sérum positif pour la fixation du complément 7 sur 10 une réaction d'hémagglutination avec l'extrait thyroïdien de Lapin, ce qui prouve la réalité de l'antigénicité potentielle de l'extrait de thyroïde pour le Lapin correspondant.

Il a donc été établi expérimentalement que les extraits de thyroïde du Lapin sont antigéniques pour l'animal qui a fourni la glande ; mais on pouvait alors se demander quel était le constituant de l'extrait thyroïdien cru qui était le responsable de l'immunisation.

SHULMAN a préparé une thyréoglobuline purifiée de Lapin en utilisant une précipitation de sulfate d'ammonium.

Aux critères de l'ultracentrifugation, la préparation contenait 88 pour cent de thyréoglobuline. Celle-ci a été injectée dans les pattes de six Lapins. Les anticorps sont apparus chez certains animaux trois semaines après l'injection. Deux mois après l'injection, les animaux ont été sacrifiés et leurs sérums examinés en présence d'anticorps thyroïdiens de Lapin au moyen de l'épreuve de l'hémagglutination des hématies tannées. Les six Lapins avaient développé des anticorps vis-à-vis de l'extrait de thyroïde de Lapin après une seule séance d'injections intradermiques totalisant seulement 0,1 ml (0,27 mg) de thyréoglobuline purifiée de Lapin. Il faut ajouter que deux des six sérums de Lapin contenaient également les anticorps fixant le complément.

Ces constatations montrent bien que la thyréoglobuline est le constituant des extraits de Lapin responsable de l'immunisation des animaux vis-à-vis de l'extrait de thyroïde de Lapin.

On a également constaté que l'injection d'extrait cru de thyroïde provoque des lésions de la thyroïde chez l'animal producteur d'anticorps lui-même.

On pouvait alors se demander dans quelle mesure l'immunisation par thyréoglobuline pu-

rifiée : on devait alors se demander dans quelles mesures l'immunisation avec une thyréoglobuline modifiée pouvait, elle aussi, entraîner des altérations glandulaires de ce type : aussi WITEBSKY a-t-il entrepris l'examen histologique des thyroïdes des Lapins immunisés. Les animaux ont été saignés, et la thyroïde prélevée, fixée dans le formaldéhyde tamponné, et colorée à l'hématoxyline et à l'éosine. L'étendue des modifications structurales de la glande a paru en gros parrallèle au taux d'anticorps.

Les coupes histologiques des thyroïdes de Lapins immunisés ont montré des degrés variables d'interruption des aspects folliculaires colloïdes. Les infiltrations cellulaires inter-follicullaires sont formées de lymphocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes. Les cellules éosinophiles prédominent tout particulièrement dans la capsule. Dans la thyroïde qui présente l'inflammation la plus intense et la plus diffuse, on peut constater un léger degré de fibrose et quelques nodules formés de lymphocytes. Les altérations histologiques des thyroïdes de Lapins immunisés par une thyréoglobuline isolée de Lapin sont analogues à celles des animaux immunisés par l'extrait thyroïdien total.

°
° °

Des expériences analogues ont été faites également chez le Chien. Les animaux ont reçu dans les pattes antérieures des injections intra-dermiques en série d'extrait thyroïdien de Chien incorporé dans les adjuvants de Freund, dont nous avons vu plus haut les éléments de composition. Un animal a développé un taux élevé d'anticorps thyroïdiens circulants, mis en évidence par la fixation du

complément ; à noter la mort subite de cet animal, qui n'a pas été autopsié.

Trois autres Chiens expérimentés de la même façon n'ont pas présenté d'anticorps circulant ; on a refait chez eux des injections intradermiques dans la peau du dos, à deux reprises, avec chaque fois un total de 0,4 ml réparti en quatre points différents. A la fin d'une observation de neuf mois, on ne trouvait toujours pas d'anticorps circulant à un taux notable. Les animaux ont été alors sacrifiés, et leur thyroïde examinée. Toutes les glandes étaient petites et dures. Un Chien a reçu une injection intra-dermique de 0,4 ml d'extrait de thyroïde de Chien, provenant d'un pool, et additionné des adjuvants de Freund, et un mois plus tard, une seconde injection de 0,5 ml. Quatre mois plus tard, on a pratiqué une thyroïdectomie ; pour cet animal pesant alors 11kg 800, la thyroïde gauche pesait 0,4 g et le lobe droit 0,6 g. A l'examen histologique, le lobe entier de la thyroïde est apparu totalement infiltré de lymphocytes, avec des dispositions plus denses par endroits, réalisant des nodules bien délimités, et par des leucocytes altérés. Les acini étaient diminués et contenaient un mince colloïde ou des leucocytes, un épithélium desquamé, des lymphocites. La plupart des acini originels étaient totalement oblitérés par des infiltrations cellulaires denses. De plus, il y avait une nette diminution des follicules colloïdes, souvent devenus solides avec un épithelium proéminent et un cytoplasme vacuolé ; par ailleurs, les fibres collagènes étaient très augmentées. Certaines régions semblaient dépourvues de colloïdes et rappelaient une prolifération parenchymateuse solide de l'épithélium thyroïdien. Les

altérations inflammatoires interstitielles étaient surtout intenses à la périphérie, et paraissaient s'étendre dans la capsule de la glande, dans laquelle on observait un net épaississement fibreux. L'infiltration leucocytaire de ces zones parenchymateuses solides était plus intense que dans les autres champs de la glande où quelques acini étaient conservés.

Ainsi, des altérations très étendues ont été constatées au niveau des thyroïdes des Chiens immunisés expérimentalement. On peut donc conclure :

- ou bien, que des lésions thyroïdes graves peuvent se produire à la suite de l'injection d'extraits thyroïdiens, et même si on ne peut constater d'anticorps dans le sérum ;

- ou bien que les anticorps circulant chez ces animaux étaient absorbés par le tissu thyroïdien restant au moment où le sang a été prélevé pour examens sérologiques.

Une nouvelle série d'animaux a été expérimentée par WITEBSKY et ROSE, et des anticorps thyroïdiens circulant ont été trouvés cette fois chez sept des neuf Chiens étudiés.

Chez le Cobaye enfin, dans des conditions expérimentales analogues, avec étude histologique des thyroïdes après injection d'extraits de thyroïde de Cobaye, les altérations glandulaires ont été superposables à celles décrites chez les autres espèces animales expérimentées. Dans certains cas seulement des anticorps thyroïdiens circulant ont été

trouvés, mais aucun des Cobayes n'a produit d'anticorps aux taux trouvés chez le Lapin. Et ce n'est que par le test de l'hémagglutination des hématies tannées que ces anticorps circulants ont pu être mis en évidence.

On peut donc résumer comme suit ces recherches expérimentales des auteurs américains :

- par une auto-immunisation expérimentale, avec la technique de Freund qui ajoute à l'extrait d'organe employé pour la sensibilisation des B.K. tués, on obtient au niveau de la thyroïde du Lapin une infiltration lymphocytaire importante (ROSE et WITEBSKY).

Des résultats analogues semblent pouvoir être obtenus en l'absence de cet artifice expérimental.

Ajoutons enfin que ROITT et DONIACH, par contre, n'ont pas réussi à créer des lésions thyroïdiennes par l'injection au Singe de sérum de malade atteint de maladie d'Hashimoto ; ce même sérum n'a pas non plus eu d'action sur les cellules thyroïdiennes humaines en culture.

Voyons maintenant les résultats des études faites en clinique humaine.

-:-

- III -

ETUDE CLINIQUE

-:-

Des données expérimentales obtenues dans les conditions indiquées plus haut, il était intéressant de passer aux recherches en pathologie thyroïdienne humaine, afin de voir si dans les thyroïdites chroniques ou subaiguës, des anticorps d'auto-immunisation étaient également présents dans le sérum des sujets affectés par ces atteintes glandulaires.

Dans la thyroïdite chronique :

Résumons tout d'abord trois observations de WITEBSKY et ROSE :

1 - Une femme de 35 ans présente une tuméfaction de la région thyroïdienne, progressive, entraînant une sensation de tension, une certaine sensibilité douloureuse, une dysphagie modérée. Les deux lobes sont augmentés de volume, durs à la palpation, sensibles, lisses, non fixés. On pratique une résection subtotale du lobe gauche. Histologiquement, on trouve une infiltration discrète de lymphocytes et plasmocytes, oblitérant les acini originaux. Les follicules

étaient petits, contenaient peu de colloïde; leur lumière était obstruée de cellules épithéliales desquamées, de lymphocytes et de leucocytes. Dans plusieurs lobules, s'étaient formés des follicules lymphoïdes renfermant de petits acini glandulaires dans leur centre. Quelques cellules géantes de type corps étranger s'assemblaient autour du colloïde. Le processus paraissait inégalement évolué selon les lobules : en certains points, les altérations semblaient récentes et peu destructrices, avec acini encore de dimensions normales et de teneur colloïde inchangée. Ailleurs, l'infiltration prenait un type focal, ailleurs encore, on trouvait des lobules atrophiques hyalinisés avec un stroma interlobulaire fibreux, et parfois des follicules lymphoïdes. En somme, on se trouvait devant une image histologique de thyroïdite chronique. Le lobe droit poursuivant son développement, fut à son tour excisé. La comparaison de l'aspect histologique de ce lobe et du lobe gauche excisé trois ans plus tôt, a donné les différences suivantes : fibrose distincte autour de plusieurs lobules dont certains paraissaient des structures lymphoïdes ; infiltration plasmocytaire, rares acini persistant , mais surtout, follicules lymphoïdes avec centres germinatifs, acini oblitérés, cellules géantes de type corps étranger : en somme, aspect de thyroïdite chronique sévère, dominé par l'extrême diminution du colloïde normal.

2 - Une femme de 38 ans est vue pour hypertrophie thyroïdienne traitée sans succès pendant deux mois, ailleurs, par des "pilules et de l'iode. Le goitre augmente progressivement de volume, avec raucité vocale, dysphagie, dyspnée, malaise, céphalées.

On constate alors une hypertrophie bilatérale de la glande, plus marquée cependant à droite, avec des signes de myxoedèmes. On pratique une thyroïdectomie bilatérale subtotale. La pièce opératoire est d'une dureté ligneuse, d'une coloration gris blanchâtre, et pèse 57 grammes. Histologiquement, elle donne le type classique de la thyroïdite chronique diffuse de RIEDEL.

3 - Une femme de 44 ans présente une tuméfaction douloureuse de la thyroïde, avec irradiation bilatérale dans les régions auriculaires. Il s'agit à la palpation, d'une masse tumorale, nodulaire, dure siégeant dans la région thyroïdienne. Si le métabolisme est normal, la malade a cependant maigri de cinq kilos en deux mois. On porte le diagnostic radio-clinique de cancer de la thyroïde, et une thyroïdectomie totale est pratiquée. Histologiquement, il s'agissait d'une thyroïdite chronique du type granulomateux, pseudo-tuberculoïde.

Dans ces trois cas de thyroïdite chronique, la modification fondamentale a porté sur la sécrétion et la résorption du colloïde, aboutissant parfois au remplacement des structures initiales par du tissu granulomateux et fibreux. Dans ces trois cas de thyroïdite chronique histologiquement démontrée, des anticorps sériques circulant ont pu être mis en évidence. Ces recherches sérologiques ont été motivées par la constatation au niveau des thyroïdes des animaux expérimentalement immunisés, d'aspects histologiques superposables à ceux de la thyroïdite chronique humaine. Des anticorps circulant, à des taux divers, ont été trouvés chez douze malades par les test d'hémagglutination des hématies

tannées. Dans les autres affections de la thyroïde, en dehors des thyroïdites chroniques, WITEBSKY et ROSE n'ont pas trouvé d'anticorps. Pas davantage sur des sérums prélevés pour des épreuves de spécificité pour la recherche de la syphilis. On a ainsi pu mettre en évidence l'organo-spécificité des anticorps présents dans le sérum des malades atteints de thyroïdite chronique, ce qui a été encore confirmé par une épreuve d'inhibition de l'agglutination, négative avec l'extrait de thyroïde humaine, dans le goitre colloïde, et positive avec des extraits hépatiques, rénaux et avec du sérum normal. L'agglutination a été inhibée uniquement par des extraits de thyroïdes normales ou goitreuses. L'extrait de goitre a paru inhiber des dilutions même plus élevées, que ne l'a fait l'extrait de thyroïde normale, ce que l'on peut expliquer par la plus forte teneur en colloïde de la glande. Les anticorps thyroïdiens susceptibles d'apparaître dans le sérum des malades atteints de thyroïdite chronique sont donc hautement spécifiques. Ces anticorps ne sont pas du type agglutinines froides, puisque l'hémagglutination se produit aussi bien à 37° qu'à la température du laboratoire. Des sérums des quatre malades atteints de thyroïdite chronique qui ont donné des réactions d'hémagglutination positives, l'une d'elles a montré également une légère précipitation lorsque le sérum a été mélangé à l'extrait thyroïdien, ce qui montre une activité de fixation du complément. Les trois autres malades ont été complètement negatives et pour la réaction de précipitation, et pour les tests de fixation du complément.

J. R. PAINE, TERPLAN et ROSE ont étudié le sérum de malades avec et sans thyroïdite ,

en ce qui concerne la présence des anticorps circulant vis-à-vis de l'extrait thyroïdien, et cela à l'aide de la technique de l'hémagglutination des hématies tannées, et aussi des réactions de précipitation. Mais, ils ont constaté que c'était surtout la méthode de l'hémagglutination des hématies tannées qui était sensible, et ce sont les résultats de cette méthode qu'ils ont publiés. Chez 120 malades hospitalisés pour des affections diverses, et sans aucun cas de thyroïdite, aucun anticorps thyroïdien circulant n'a pu être constaté. Chez 29 malades atteints d'affections thyroïdiennnes diverses, mais sans aucun cas de thyroïdite, trois seulement ont présenté des anticorps. Les sérums de ces trois malades avaient été prélevés à la suite d'interventions pour goitre exophtalmique récidivant, pour adénome malin de la thyroïde, pour goitre colloïde diffus. Vingt malades avaient eu le diagnostic clinique de thyroïdite chronique sans vérification histologique : cinq d'entre eux ont présenté des anticorps circulant. Il s'agissait chez quatre d'entre eux d'une symptomatologie clinique de thyroïdite subaiguë ou chronique, non spécifique ; le cinquième présentait le tableau clinique généralement en rapport avec la maladie d'Hashimoto.

Quarante malades chez qui des coupes histologiques thyroïdiennnes avaient pu être examinées, ont été classés en quatre groupe d'après les constatations histologiques :

a) thyroïdite subaiguë de DE QUERVAIN, dans quatre cas,

b) goitre fibreux de RIEDEL, quatre cas ,

c) goitre lymphomateux de HASHIMOTO dans quatorze cas,

d) thyroïdite chronique non spécifique, dans dix huit cas.

Des anticorps circulant ont été trouvés chez quelques malades de chacun de ces groupes, sauf dans le cas de goitre lymphomateux. Les réactions positives ont été surtout fréquentes dans le groupe des thyroïdes chroniques non spécifiques.

PAINE et TERPLAN tirent de cette étude les conclusions suivantes :

1 - Les malades atteints de thyroïdites chroniques non infectieuses généralement classifiées comme :

a- des thyroïdites subaiguës de de Quervain
b- des goitres fibreux de Riedel et
c- des thyroïdites chroniques non spécifiques

ont montré des signes d'auto-immunisation vis-à-vis d'un constituant de leur propre tissu thyroïdien. Ce constituant est probablement la thyréoglobuline.

2 - Les anticorps circulant ont été surtout trouvé dans les sérums au cours de la phase active de la thyroïdite.

3 - Il faut une période de quatre semaines ou davantage après le début des symptômes pour que les anticorps circulant atteignent un taux suffisant pour être détectés par la technique de l'émagglutination des hématies tannées.

4 - Il est rare de détecter des anticorps circulant, neuf mois ou plus après la rémission spontanée des signes cliniques, ou après

leur régression secondaire à un traitement médicamenteux ou chirurgical.

5 - Il n'a pas été possible de relier le goitre lymphomateux de Hashimoto en tant qu'entité histologiquement et strictement bien définie, à un processus d'auto-immunisation.

Les recherches sérologiques de ROITT et DONIACH en clinique humaine ont porté sur les deux tests immunologiques, hémagglutination des hématies tannées, réaction de fixation du complément du sérum des malades, pratiqués chez un grand nombre de sujets euthyroïdiens : les réponses ont été régulièrement négatives. En cas de maladies de Hashimoto, les tests ont été franchement positifs, le titre des anticorps s'abaissant généralement lorsqu'une thyroïdectomie a été pratiquée. Les deux seules observations où les tests ont été négatifs concernent des thyroïdites très évoluées, avec syndrome myxoedémateux. Quelques malades ont fourni des résultats dissociés, positifs seulement pour l'un des deux tests, ce qui conduit à penser que les deux techniques explorent des systèmes immunologiquement franchement distincts.

ROITT constate en outre que les tests se sont montrés positifs dans un assez grand nombre d'affections thyroïdiennes en dehors de la maladie de Hashimoto, ce que ne pensent pas WITEBSKY et ROSE. Sur 101 cas de myxoedème de l'adulte, en effet, ROITT et DONIACH trouvent des résultats positifs dans 83 pour cent des cas ; les deux tests ont été simultanément positifs chez 47 pour cent des malades testés. D'ailleurs OWEN et SMART ont fait des constatations analogues chez 78

myxoedémateux, la proportion des résultats positifs obtenus ayant ici atteint 81 pour cent par la seule méthode de l'hémagglutination. OWEN et SMART trouvent que la fréquence des résultats positifs est la même, dans le myxoedème acquis et dans la maladie d'Hashimoto. Il n'est pas impossible alors que la théorie formulée en 1944 par BASTENIE et selon laquelle le myxoedème spontané de l'adulte et la thyroïdite subaiguë de Hashimoto, relèveraient d'un même processus fondamental , ne reçoive tardivement, et sérologiquement, sa confirmation.

Nous rappellerons ici également les belles et toutes récentes observations de PARKER et BEIERWALTES, entreprises chez la femme enceinte pour vérifier l'hypothèse émise, depuis la découverte des auto-anticorps thyroïdiens, selon laquelle le crétinisme pourrait être dû au transfert de ces anticorps (maternels) au sang foetal. PARKER a dosé les auto-anticorps chez 22 femmes enceintes dont le sang contenait des auto-anticorps avant le début de leur grossesse . Dans tous les cas, le taux des anticorps tend à descendre dès le premier trimestre de la grossesse ; il atteint un plateau très bas au troisième trimestre, et remonte quelques mois après l'accouchement. Les auto-anticorps ont pu être décelés dans le sang du cordon chez sept nouveaux-nés dont les mères avaient, au moment de l'accouchement un taux d'auto-anticorps décelables dans leur sérum ; par contre, aucun de ces nouveaux-nés ne présentait de signes d'insuffisance thyroïdienne, et leur taux d'iodémie protidique était normal. On peut donc en conclure que la présence d'auto-anticorps dans la circulation maternelle et dans la circulation foetale ne constitue pas une cause de crétinisme congénital.

On a enfin recherché les auto-anticorps thyroïdiens chez les malades atteints d'hyperthyroïdisme : la positivité des tests d'auto-immunisation a été constatée assez fréquemment, mais à des taux relativement faibles. Chez la plupart des malades ayant donné des tests positifs, on a trouvé à l'intervention des infiltrations lymphoïdes interstitielles de la thyroïde (OWEN et SMART).

C'est avec une bien moindre fréquence que les résultats positifs ont été observés dans d'autres affections thyroïdiennes. Dans les thyroïdites subaiguës de de Quervain enfin, les réactions immunologiques souvent positives ont pu se négativer lors de la convalescence.

-:-

- IV -

DISCUSSION PATHOGENIQUE

-:-

D'assez nombreux travaux récents ont été consacrés à l'étude des modifications des protéines sériques dans la thyroïde subaiguë.

STEMMERMANN tout dernièrement a insisté sur l'élévation de la composante alpha-2 de la fraction globuline du sang. Cette élévation a été une fois encore confirmée par lui dans des études électrophorétiques du sérum de deux malades atteints de thyroïde subaiguë typique : accumulation de quelques neutrophiles à l'intérieur du colloïde persistant, épithélium folliculaire encore intact, ou par endroits remplacés par des masses denses d'éléments neutrophiles et monocytaires.

Avec l'accentuation de ces altérations, on aboutit à la destruction de segments entiers de la membrane folliculaire basale, colloïde entourée d'histiocytes et de cellules géantes du type Langhans ; disposition des histiocytes en palissade, tissu interstitiel conjonctif oedémateux, augmenté quantitativement, contenant des lymphocytes, des neutro- et des plasmocytes, des monocytes, quelques cellules géantes, des fibroblastes.

L'électrophorèse sur papier a dans ces cas établi une intense augmentation de la fraction globulinique alpha-2, le rapport albumine / globuline ayant été normal dans un cas, inversé dans l'autre, par élévation de la fraction globuline plutôt que par diminution de la fraction albumine. Les deux fractions beta et gamma étaient augmentées, mais dans des proportions moindres que la fraction alpha-2, cette dernière migrant un peu plus vite que la fraction alpha-2 normale.

En même temps, à la phase active de la thyroïdite subaiguë, la fixation de 131 I est très faible alors que la valeur de l'iode protéinique sérique est nettement augmentée: ce qui pourrait résulter de la destruction des follicules et de l'absorption du colloïde dans la circulation sanguine. Cette hypothèse paraît confirmée par les altérations de l'électrophorèse des protéines sanguines.

SHULMAN, ROSE et WITEBSKY ont étudié le comportement électrophorétique de substances provenant de thyroïdes de porc, l'extrait thyroïdien a donné essentiellement un unique composant migrant à une vitesse légèrement supérieure à celle de l'alpha-2 globuline de porc.

Pour ces auteurs, ce composant est la thyroglobuline, qui, nous l'avons vu, a été considérée comme étant précisément la fraction sensibilisante, immunisante, des extraits thyroïdiens de même espèce animale. Ces notions ont un intérêt à la fois pratique et théorique. On a souvent dit que les seuls tests de diagnostic de la thyroïdite subaiguë sont la détermination de l'iode protéinique et la fixation d'I 131 par la thyroïde. Lorsque ces épreuves sont impratica-

bles, pour des raisons pratiques, sociales ou économiques, l'étude électrophorétique, qui ne demande qu'un très simple appareillage permettra un apport diagnostique. Certes, l'élévation de l'alpha-2 globuline n'est pas spécifique de la thyroïdite, et elle sera retrouvée dans tous les cas où le contenu des follicules gagne la circulation sanguine : par exemple, le cancer thyroïdien. Mais le contexte clinique évite l'erreur diagnostique.

Dans le syndrome néphrotique, la migration est plus lente, et parfois, l'alpha-2 apparaît comme soudée à la fraction beta.

°°°

Ainsi, les extraits thyroïdiens peuvent devenir anti-géniques pour la même espèce, et même pour le même individu dans des conditions expérimentales ou cliniques particulières.

Le test d'hémagglutination des hématies tannées apparaît actuellement comme le plus sensible et le plus spécifique.

Mais certains problèmes demeurent sans solution. Par exemple un auto-anticorps peut disparaître de la circulation plus tôt que les autres anticorps provenant d'une immunisation active parce que son antigène est contre-balancé à l'intérieur de l'organisme; l'anticorps circulant est constamment absorbé par le tissu du sujet immunisé lui-même, et l'on comprend les difficultés experimentales à provoquer les lésions correspondantes par le transfert passif de sérum immune

à un organisme normal. Il est possible aussi que des anticorps autres que ceux constatés in vitro puissent être responsables des perturbations thyroïdiennes. Les anticorps circulants doivent alors être considérés comme une sorte d'indicateur de la présence d'anticorps incomplets ou de type lié aux cellules.

La comparaison des aspects histologiques de la thyroïdite expérimentalement provoquée chez l'animal et de la thyroïdite spontanée humaine révèle des analogies. Mais il ne faut pas oublier que l'immunisation expérimentale par des extraits thyroïdiens provoque les stades initiaux de la thyroïdite ce que l'on ne voit pas chez l'homme, qui présente généralement un stade avancé de la maladie. Les anticorps circulants vis-à-vis des extraits de thyroïde humaine peuvent être décelés par l'hémagglutination des hématies tannées chez certains malades atteints de thyroïdite chronique vérifiée histologiquement. Pourtant, les tests sérologiques peuvent être négatifs ou faiblement positifs ; en particulier la réaction de précipitation ne sera positive qu'en cas d'hypergammaglobulinémie. L'antigène impliqué dans ces phénomènes d'auto-immunisation paraît bien être la thyroglobuline humaine. La thyroïdite chronique pourrait donc être due à un mécanisme analogue d'auto-immunisation vis-à-vis des constituants de la glande, et, en particulier de la thyréoglobuline, comme c'est le cas dans la thyroïdite des animaux artificiellement immunisés.

Mais, pour provoquer cette immunisation expérimentale, il a fallu incorporer les extraits thyroïdiens dans les adjuvants de Freund et les injecter par voie parentérale

pour déclencher la production des anticorps. Ces adjuvants ne sont pas indispensables, mais sans eux les anticorps se produisent moins fréquemment et à des taux moins élevés.

On arrive ainsi à considérer la thyroïdite chronique humaine comme déterminée et surtout entretenue par une libération continue de thyréoglobuline dans la circulation sanguine, où elle agit comme un stimulus antigénique constant analogue à l'effet de dépôt provoqué expérimentalement chez l'animal au moyen des adjuvants de Freund. Cette hypothèse est renforcée par la constatation de OWEN, de STEMMERMANN de la présence d'une protéine libre analogue à la thyréoglobuline, dans la circulation sanguine des malades atteints de thyroïdite.

Cette conception de la pathogénie de la thyroïdite chronique n'explique cependant pas les circonstances responsables de l'excrétion de la thyréoglobuline dans la circulation sanguine.

Dans les conditions normales, la thyréoglobuline ne pénètre sans doute pas dans la circulation sous la forme de protéine intacte, mais elle a été préalablement soumise à une dissociation par les enzymes présents dans la thyroïde.

Dans un certain nombre de maladies humaines, on peut actuellement faire intervenir les effets des anticorps.

Naturellement, il faudrait pouvoir pour chaque affection établir les critères démontrant la responsabilité des anticorps : constation d'anticorps libres circulants, et d'un antigène spécifique dirigé contre eux, apparition de lésions pathologiques des tissus cor-

respondants : ces critères ont été atteints dans un certain nombre de thyroïdites chroniques humaines ; reste à résoudre le problème des circonstances qui permettent ou provoquent la libération de thyréoglobuline intacte dans la circulation sanguine.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Diverses techniques sérologiques permettent de constater dans le sérum de certains malades, la présence d'anticorps spécifiques, et d'en préciser le titre. On est ainsi arrivé à la notion d'anticorps anti-thyroïdiens, susceptibles d'être mis en évidence en pathologie thyroïdienne, au moyen en particulier de la méthode de fixation du complément, de l'hémagglutination des hématies tannées surtout, méthode particulièrement sensible et spécifique.

II - Chez l'animal, il est possible de créer artificiellement une auto-immunisation par l'injection parentérale d'extraits thyroïdiens provenant de glandes de la même espèce. Non seulement on a pu ainsi constater l'apparition d'anticorps circulant, mais encore observer au niveau de la thyroïde des aspects histopathologiques très proches de ceux de la thyroïdite chronique ou subaiguë spontanée humaine.

III - Les auto-anticorps circulant ne sont pas constants dans toutes les affections

thyroïdiennes ; ce sont surtout les thyroïdites chroniques et subaiguës, type Hashimoto, et à un degré moindre, type Riedel, mais parfois aussi dans le myxoedème acquis de l'adulte, exceptionnellement en cas d'hyperthyroïdie, qui ont permis d'obtenir des réponses immunologiques positives.

IV - Il semble actuellement plausible d'admettre que certaines thyroïdites chroniques sont provoquées et entretenues par un phénomène d'auto-sensibilisation et auto- immunisation vis-à-vis du tissu thyroïdien du malade lui-même. La thyréo-globuline a été considérée comme étant l'antigène actif, mais il est possible que d'autres facteurs soient également en cause. On a récemment constaté qu'au cours de la thyroïdite chronique, l'électrophorèse montrait une anormale élévation de la fraction alpha-2 de la globuline. L'hypothèse proposée est qu'en cas de thyroïdite, la glande libère dans la circulation sanguine une thyréoglobine intacte, alors que dans les conditions normales, celle-ci est au préalable dissociée par les enzymes présents dans une thyroïde fonctionnant efficacement.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : de Gennes

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J. CAMBIER
Etude des auto-anticorps en pathologie thyroïdienne
Presse Médicale, LXVII page 357, 21 février 1959

E. HENNINOT, GATTCHOU, GROUTIER
Mise en évidence des auto-anticorps anti-thyroïdiens après électrophorèse en gélose
Présentation de préparations
Soc. Méd. Anatomoclin. Lille, 6 juillet 1960

C.A. OWEN Jr, W. M. MacCOHANEY
Unusual iodinated protein of serum in Hashimoto thyroïditis
Journal Clin. Endocrinol. XVI, pages 1570-1579, décembre 1956

S.G. OWEN, C.A. SMART
Thyroïd antibodies in myxoedema
Lancet II, pages 1034-1035, 1958

J.R. PAINE, K. TERPLAN, N.R. ROSE et Collaborateurs
A clinical study of chronic non infectious thyroïditis and autoimmunization
Surgery XLII pages 799-813, nov. 1957

R. PARKER, W. BEIERWALTES
Anticorps thyroïdiens pendant la grossesse et chez le nouveau-né
Journée Clin. Endocrinolol. XXI, pages 792-798, juillet 1961

I.M. ROITT, D. DONIACH, P.N. CAMPBELL, R.V. HUDSON
Auto-antibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goitre)
Lancet II, pages 820-821, 20 octobre 1956

I.M. ROITT, D. DONIACH
Human auto-immune thyroïditis. Serological studies
Lancet II, pages 1027-1033, 1958

N.R. ROSE, E. WITEBSKY
II - Serologic interrelationships among thyroid extracts of various species
Journ. Immunol. LXXV, pages 282-290, Octobre 1955

N.R. ROSE, E. WITEBSKY
Production of specific rabbit thyroïd anti-bodies in Rabbit
Federation Proc. XV, page 609, mars 1956

V - Changes in thyroïd glands of Rabbits following active immunization with Rabbit thyroïd extracts
Journ. Immunol. LXXVI, pages 417-427, Juin 1956

S. SHULMAN, N.R. ROSE, E. WITEBSKY
Studies of organ specificity.
III - Ultracentrifugal and electrophoretic examinations of thyroïd extracts.

Journ. Immunol. LXXV, pages 29I-300, octobre 1955

G.N. STEMMERMANN
Serum protein changes in subacute thyroïditis
Journ. Amer. Med. Association, CLXII, pages 3I-32, 1er septembre 1956

G. VOISIN
Les auto-anticorps cytotoxiques (Etude critique, clinique, et expérimentale)
XXXème Congrès Français, Méd. Alger, avril 1955

E. WITEBSKY, N.R. ROSE, S. SHULMAN
Studies on organ specificity.
I - Serological specificity of thyroïd extracts
Journ. Immunol. LXXV, pages 269-28I, octobre 1955

E. WITEBSKY, N.R. ROSE
Studies on organ specificity.
IV - Production of Rabbit thyroïd antibodies in Rabbit
Journ. Immunol. LXXVI, pages 408-4I6, juin 1956

E. WITEBSKY, N.R. ROSE, K. TERPLAN, J.R
J.R. PAINE, R.W. EGAN
Chronic thyroïditis and auto-immunization
Journ. Amer. Med. Associat. CLXIV pages 1439-1447, 27 Juillet 1957

Les maladies avec auto-anticorps
XXXème Congrès Franc. Méd. Alger,

Avril 1955

Auto-immunity in thyroïd disease.
Leading article
Lancet II, pages I049-I050, 1958

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

pages

I - Avant-Propos 19

II - Etude expérimentale 26

III - Etude clinique 34

IV - Discussion pathogénique 43

V - Conclusions 49

Bibliographie 51

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercie de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-